

Bakteri
und I

Mediz.-hygien

Geh. Med.-Rat Pro

Prof. Dr. O.

Nicht einzeln im Buchhandel käuflich. 18.

Abdruck

aus dem

CENTRALBLATT

für

Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten.

Erste Abteilung:

Mediz.-hygien. Bakteriologie u. tier. Parasitenkunde.

Originale

In Verbindung mit

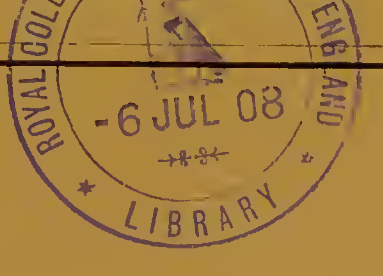
Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Loeffler, Prof. Dr. R. Pfeiffer, Prof. Dr. M. Braun
Greifswald Königsberg i. Pr.

herausgegeben von

Prof. Dr. O. Uhlworm in Berlin W. 15, Nachodstr. 17II

XLIII. Band. 1906.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.







Abdruck aus dem
Centralblatt f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten.
I. Abteilung. Originale.
Herausgeg. von Prof. Dr. **O. Uhlworm** in **Berlin.** — Verlag von **Gust. Fischer** in **Jena.**
XLIII. Bd. 1906. Heft 1.

Ueber das Pneumotoxin.

Von **Allan Macfadyen.**

Der Pneumococcus ist ein wichtiger Erreger verschiedener Krankheitsprozesse beim Menschen. Außerhalb seiner ätiologischen Rolle bei akuter Lobärpneumonie dringen die Pneumokokken auch in die Pleuralhöhle und in das Blut, erscheinen in den Körpersekreten und werden oft bei verschiedenen Entzündungen, z. B. bei Meningitis, Peritonitis, Pericarditis, Endocarditis, Otitis, Conjunctivitis etc. vorgefunden.

Die Virulenz des Pneumococcus ist eine variable. Die virulentesten Formen sind in akuten Entzündungsprozessen vorhanden, und diese Virulenz kann nach Passagen durch empfindliche Tiere konserviert und erhöht werden. In experimentellen Arbeiten über den Pneumococcus ist es wichtig, mit Kulturen von probierter Virulenz zu arbeiten.

Während die akuten Pneumokokkeninfektionen von Symptomen einer schweren Intoxikation begleitet sind, weiß man wenig Genaues über das spezifische Gift des Pneumococcus. Die Versuche, ein lösliches Gift aus Kulturen zu gewinnen, haben keine ermutigenden

Resultate geliefert. Die toxischen Eigenschaften filtrierter Kulturen sind gering und beträchtliche Mengen nötig, um eine Wirkung in Versuchstieren hervorzurufen. Die spezifische Natur solcher Gifte bleibt auch nicht ganz außer Frage.

G. und F. Klemperer (1) haben in ihren sorgfältigen Versuchen über den Pneumococcus verschiedenartige Methoden und Material benutzt. Die gewonnenen Gifte waren nicht von sehr bedeutender Kraft, da bis zu 24 ccm nötig waren, um tödliche Wirkungen beim Kaninchen hervorzubringen. Diese Beobachter hielten diese Gifte für spezifisch und benutzten sie, um ein antitoxisches Serum zu präparieren.

Die toxischen und antitoxischen Wirkungen waren aber schwach, und man mußte auch größere Mengen der filtrierten Kulturen benutzen, um eine aktive Immunisierung der Versuchstiere zu erzielen.

Foà und Scarbone und Scabia (2) haben analoge Versuche ausgeführt, ohne besonders nennenswerte Resultate erreicht zu haben.

Panes Versuche über ein lösliches Toxin waren fast negativ, so daß er der Wirkung eines Giftes bei Pneumonie wenig Bedeutung zugeschrieben hat.

Mennes (3) fand, unter Benutzung hochvirulenter Pneumokokkenstämme, ihre filtrierten Kulturen wenig giftig — es wirkten nur große Dosen von filtrierten und erhitzten Kulturen tödlich. Bouillonkulturen nach 20 Minuten langer Erhitzung bei 62° C erzeugten nach der Injektion Fieber, Gewichtsverlust und manchmal Diarrhöe — die Resultate waren aber unregelmäßig. Die behandelten Kaninchen zeigten sich in gewissen Fällen gegen tödliche Dosen des Pneumococcus resistent. Mennes immunisierte auch die Ziege und das Pferd mit Kulturen und mit Blut von infizierten Kaninchen. Im letzteren Fall schützte das Serum gegen die lebenden Pneumokokken und gegen das Bouillontoxin, welches Fieber und Gewichtsverlust verursachte. Mennes scheint nicht mit sicher tödlichen Dosen seines Toxins gearbeitet zu haben, und dies verringert den Wert seiner Resultate.

Isaeff (4) fand auch, daß sterilisierte Kulturen im allgemeinen eine schwache Toxizität zeigten, indem sie in Dosen äquivalent zu $3^1/_2$ Proz. des Körpergewichtes des Kaninchens nicht tödlich waren. Auf der anderen Seite lieferte das Blut von infizierten Kaninchen ein Filtrat, toxisch intravenös und manchmal tödlich bis zu 1 Proz. des Körpergewichtes, d. h. ungefähr 10 ccm pro Kilogramm. Eine Dosis von 10 ccm immunisierte Kaninchen gegen den Pneumococcus, aber nicht gegen das Toxin.

Sterilisierte Bouillon und Serumkulturen in Mengen von 10—15 ccm verursachten in den Versuchstieren Fieber und Abmagerung. Isaeff kam zu dem Schluß, daß „man nicht die Existenz einer antitoxischen Eigenschaft des Blutes von Tieren gegen den Pneumococcus vacciniert zugeben kann“. Die Toxine von Isaeff besaßen aber nicht die genügende Wirksamkeit, um diese Schlußfolgerung zu rechtfertigen.

Carnot und Fournier (5) beschreiben toxische Dialysate, welche sie von Pneumokokkenkulturen bekamen, und die sie in vacuo und durch Ausfällen mit Calciumphosphat konzentrierten.

Die Antipneumokokkensera von Pane, Washbourn und Römer (6) wurden durch Injektion verschiedener Pneumokokkenstämme bereitet und schützten gegen die virulenten Pneumokokken. Für diese Sera hat man keine antitoxischen Eigenschaften beansprucht.

Die Versuche, wirksame lösliche Toxine des Pneumococcus zu

gewinnen, sind nicht sehr erfolgreich gewesen, weder haben die beschriebenen Toxine als immunisierende Agentien viel Wert gezeigt, noch haben die Versuche überzeugende Beweise für die Existenz eines echten sezernierten Toxins geliefert.

Das wesentliche Pneumotoxin ist von endocellulärem Typus, und dieses Toxin muß deshalb hauptsächlich als der wichtigere Faktor in der möglichen Erzeugung irgend einer antitoxischen Immunität betrachtet werden.

Da wenig direkte Versuche in dieser wichtigen Richtung gemacht worden sind, so will ich die von mir schon erzielten Resultate kurz mitteilen.

Der Zweck der Versuche war erstens, aus den Pneumokokkenleibern ein Toxin zu bekommen, und zwar unter Benutzung der Gefrier-Zerkleinerungsmethode, die schon in Fällen des Typhus, der Cholera und anderen pathogenen Mikroorganismen mit Erfolg benutzt wurde, und die ich deshalb auch hier wieder angewandt habe (7).

Die dazu benutzten Pneumokokken wurden von Menschen isoliert und ihre Virulenz durch Kaninchenpassagen erhöht. Die Kulturen wurden unmittelbar von Kaninchen gemacht, die einer Pneumokokkenseptikämie erlegen waren. Das Herzblut wurde auf Nähragar in Roux-Flaschen aufgestrichen. Durch dieses Verfahren erhielt man ein gutes Wachstum der virulenten Pneumokokken, und nach 2—3 Tagen bei 37° C lieferten die Kulturen genügendes Material für jeden Versuch. Das Produkt wurde, nachdem die Pneumokokken zerrieben waren, in $^1/_{1000}$ Kalilauge aufgenommen, dann zentrifugiert und filtriert. Im Laufe dieser Versuche habe ich konstatiert, daß, wenn man darauf achtet, vollvirulente Pneumokokkenstämme zu gebrauchen, man regelmäßig akut toxische Filtrate ihrer Zellsäfte bekommt. Die Stämme, welche einen Verlust an Virulenz erlitten hatten, lieferten keine Zellsäfte von bemerkbarer Toxizität, z. B. 1 ccm intravenös und $^1/_5$ ccm intracerebral wirkten nicht auf Kaninchen, und $^1/_5$, $^1/_2$ und 1 ccm töteten intraperitoneal Mäuse und Meerschweinchen nicht. Dagegen waren die filtrierten Zellsäfte von vollvirulenten Stämmen akut toxisch in den erwähnten Dosen. Der Parallelismus zwischen Virulenz und Toxizität war unverkennbar und wird in den unten zitierten Versuchen weiter illustriert.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsache war ich in der Lage, nicht nur toxische Zellsäfte des Pneumococcus zu bekommen, sondern auch die Toxizität durch weitere Erhöhung der Virulenz des Organismus zu vergrößern.

Die Toxizität wurde auf Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse probiert. Das Meerschweinchen hat sich als ein bequemes Versuchstier erwiesen. Die unten gegebenen Zahlen illustrieren die gewonnenen Resultate nach 3—8 Passagen des Pneumococcus durch Kaninchen.

A. Filtrierte Zellsäfte des Pneumococcus frisch von Kaninchen isoliert:

Kaninchen:	1 ccm	intravenös.	Akut Diarrhöe. Tod.
„	0,5 „	„	Lebt.
„	0,2 „	intracerebral.	Tod.
Meerschweinchen:	2 „	intraperitoneal.	„
„	1 „	„	„
„	0,5 „	„	„
Maus:	1 „	„	„
„	0,5 „	„	„
„	0,3 „	„	„

B. Filtrierte Zellsäfte des Pneumococcus nach Passage durch Kaninchen:

Kaninchen:	1 ccm	intravenös.	Tod.
„	0,5 „	„	Schwer krank.
Meerschweinchen:	1 „	intraperitoneal.	Tod.
„	0,5 „	„	„
„	0,3 „	„	„
„	0,1 „	„	„

C. Filtrierte Zellsäfte des Pneumococcus nach weiteren Passagen durch Kaninchen:

Meerschweinchen:	1 ccm	intraperitoneal.	Tod.
„	0,5 „	„	„
„	0,1 „	„	„
„	0,05 „	„	„

Die toxischen Wirkungen waren von akutem Charakter, da die Tiere nach 12–18 Stunden starben.

Die Haupt-post mortem-Erscheinung war eine mehr oder weniger akute Kongestion der Lungen.

Die obigen Zellsäfte enthielten ungefähr in jedem Kubikcentimeter 5 mg fester Substanz.

Diese Versuche werden genügen, um zu beweisen, daß es möglich ist, ein wirksames Toxin aus den Leibern von virulenten Pneumokokken zu extrahieren und gleichfalls ein Toxin von viel größerer Wirksamkeit als die von früheren Beobachtern beschriebenen löslichen Gifte, indem die ermittelte tödliche Dosis des Endotoxins $^1/_4$ mg fester Substanz betrug.

Das gewonnene Endotoxin des Pneumococcus ist gegen Hitze sensitiv. Ein filtrierter Saft während 1 Stunde auf 55° C erhitzt war nicht tödlich in Dosen von 0,5 und 1 ccm, während 2 ccm erst nach 5 Tagen tödlich waren. Der nicht erhitzte Saft war in Mengen von $^1/_{20}$ ccm tödlich.

Die verlängerte Wirkung von Chloroformdampf war auch für das Endotoxin schädlich. Nach 1-stündiger Wirkung von Chloroformdampf waren 0,5, 1 und 2 ccm der filtrierten Säfte nicht tödlich, während $^1/_{20}$ ccm des ursprünglichen Materials akut toxisch war.

Die immunisierenden Versuche mit dem gewonnenen Pneumotoxin sind jetzt im Gange, und die Resultate werden in einer weiteren Mitteilung gegeben.

London, Kings College.

Literatur.

1) Klemperer, G. u. F., Berl. klin. Wochenschr. 1891. No. 34 u. 35.
2) Foà u. Scarbone, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. X. p. 768. — Foà u. Scabia, Ibid. Bd. XI. p. 615.
3) Mennes, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XXV. p. 413.
4) Isaeff, Annal. Pasteur. T. VII. p. 259.
5) Carnot et Fournier, Arch. méd. expér. 1900. p. 357.
6) Pane, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. XXI. p. 664. — Washbourn, Brit. med. Journ. 1897. p. 510. 1899. p. 1247. — Römer, Arch. f. Ophthalmol. Bd. LV. 1902.
7) Macfadyen, Centralbl. f. Bakt. etc. Orig. Bd. XLVI. Heft 2.





Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.